

过量用药治疗注意缺陷多动障碍:临床表现、毒性机制和管理

Henry A. Spiller · Hannah L. Hays · Alfred

alguas Jr

在线出版:2013年6月12日

©Springer瑞士国际出版社2013年

在USA, 儿童和成人的注意力缺陷多动障碍(ADHD)患病率估计分别约为4 - 9%和4%。据估计, 每年有超过270万儿童开出ADHD药物处方。2010年, 美国毒物中心报告了1.7万人接触到ADHD药物, 其中80%发生在19岁以下的儿童身上, 20%发生在成年人身上。用于治疗ADHD的药物多种多样, 但大致可以分为两类:兴奋剂, 如安非他明、甲基苯丙胺和莫达非尼;非兴奋剂类药物如阿托莫西汀、胍法辛和可乐定。本文综述了过量使用ADHD药物后的毒性机制, 过量使用的临床效果和管理。苯丙胺、右旋苯丙胺和苯甲酯是细胞单胺转运体的底物, 尤其是多巴胺转运体(DAT), 而去甲肾上腺素(NET)和5-羟色胺转运体作用较弱。其毒性机制主要与细胞外过量的多巴胺、去甲肾上腺素和5-羟色胺有关。主要临床综合征涉及突出的神经系统症状

帕, 美国 and 心血管的影响, 但继发性并发症可涉及肾脏, 肌肉, 肺和胃肠道(GI)的影响。过量用药时, 患者可能出现瞳孔散大、震颤、激越、反射亢进、好斗行为、意识错乱、幻觉、谵妄、焦虑、偏执、运动障碍和癫痫发作。苯丙胺、右旋苯丙胺和哌甲酯过量的治疗主要是支持性的, 重点是通过明智地使用苯二氮卓类药物来阻断拟交感神经综合征。如果苯二氮卓类药物对激越、谵妄和运动障碍无效, 则二线治疗包括抗精神病药(如齐拉西酮或氟哌啶醇)、中枢 α -肾上腺素受体激动剂(如右美托咪定)或丙泊酚。莫达非尼不是美国食品和药物管理局批准用于治疗ADHD的药物;然而, 它已被证明可以改善ADHD的症状和体征, 并已被用作成人和儿童诊断的标签外药物。莫达非尼的作用机制很复杂, 目前尚未完全明了。已知莫达非尼可导致新皮质中多巴胺、去甲肾上腺素和5-羟色胺的细胞外浓度增加。莫达非尼用药过量一般为中度, 据报道, 剂量可达8 g。最常见的神经系统影响包括焦虑加重、激越、头痛、头晕、失眠、震颤和肌张力障碍。莫达非尼过量的治疗主要为支持性治疗, 重点是镇静以及控制运动障碍和血压。托莫西汀是一种选择性突触前去甲肾上腺素转运蛋白抑制剂。过量服用托莫西汀后的临床表现通常较温和。主要影响是嗜睡、躁动、多动、GI紊乱、震颤、反射性亢进、心动过速、高血压和癫痫发作。托莫西汀过量的治疗主要是支持性的, 重点是镇静,

H. A. Spiller(和)H. L. Hays

USA 哥伦布中部俄亥俄中毒中心, 电子邮件:

haspiller5@gmail.com

H. A. Spiller

USA 哥伦布市俄亥俄州立大学医学院儿科学系

H. L. Hays

USA 哥伦布市俄亥俄州立大学韦克斯纳医学中心急诊医学系

小A. alguas

佛罗里达州毒物信息中心-坦帕, 坦帕综合医院, 坦

以及控制运动障碍和癫痫发作。可乐定是一种合成咪唑衍生物,具有中枢和外周 α -肾上腺素能激动剂作用。主要临床综合征涉及显著的神经和心血管效应,最常报告的特征是感觉中枢抑制、心动过缓和低血压。虽然可乐定是一种抗高血压药,但过量的可乐定可能在早期发生反常性高血压。根据中枢或外周 α 肾上腺素受体的作用,过量使用关法辛后的临床综合征可能是混合的。最初的临床效果可能是嗜睡、嗜睡、口干和出汗。心血管效应可能取决于摄入后的时间,可能表现为低血压或高血压。胍法辛过量的管理主要是支持性的,重点是对血压的支持。过量使用ADHD药物会导致严重的发病率,许多病例需要重症监护药物和长期住院治疗。然而,经过适当治疗后,死亡病例很少。

1 介绍

在USA,注意缺陷与多动障碍(ADHD)的患病率估计在儿童中约为4-9%,在成人中约为4%[1,2]。据估计,USA每年有超过270万儿童服用ADHD药物[3,4];服用这些药物的成人人数尚不清楚。近年来,ADHD药物处方的数量有所增加[4,5]。与其他药物中毒的趋势类似,如历史上的循环抗抑郁药和最近的阿片类药物,处方ADHD药物的广泛可用性可能部分解释了青少年滥用和过量使用这些药物的增加[6]。此外,有研究表明,ADHD儿童因误食药物而住院的风险增加[7]。在年龄较小的儿童中,这些过量用药可能是探索性行为导致的无意事件[8];然而,在青少年中,ADHD药物的可用性增加与ADHD药物滥用和误用的报告增加相匹配[5]。综上所述,结果是无意和故意过量服用ADHD药物可能仍然很常见。2010年,美国毒物中心报告了17000人接触ADHD药物,其中80%发生在19岁以下的儿童中,20%发生在成人中,其中大多数可以预期至少有一些负面的临床效应[9]。尽管由于儿童探索性摄入药物的数量,这些暴露大多是无意的,但每年有数

千例暴露可归因于故意滥用,包括自杀企图和药物滥用。

用于治疗ADHD的药物多种多样,但大致可以分为两类:兴奋剂,如安非他明、哌醋甲酯和莫达非尼;非兴奋剂类药物如托莫西汀、胍法辛和可乐定[10]。本文综述了过量使用ADHD药物后的毒性机制,过量使用的临床效果和管理。本综述未涵盖与这些药物长期治疗使用相关的不良事件。

2 兴奋剂

2.1 安非他命

苯丙胺是b-苯基异丙胺或a-甲基苯乙胺[11]的外消旋混合物的通用名称。苯乙胺的替代会产生不同的安非他明类似物,这些类似物也使用术语“安非他明”来描述。目前可用的处方安非他明包括安非他明、利斯右安非他明、芬特明、苯美拉嗪和右旋安非他明。由于利右苯丙胺在血液中会迅速转化为右旋苯丙胺,因此在本节中进行综述。

2.1.1 药物动力学

苯丙胺可被所有给药途径很好地吸收。它们易于经口吸收,与食物[12]的存在没有明显的延迟。口服速释制剂后2-3小时内达到峰值血浆浓度,静脉或肌肉注射[13]后30分钟内达到峰值血浆浓度。苯丙胺具有相对的亲脂性,使其能够容易地穿过血脑屏障[14]。它们是 pK_a (对数酸解离常数)约为9.9的弱碱。苯丙胺广泛分布于所有组织,其体积分布为3~5 L/kg;在稳定状态下,脑脊液值约为血浆水平的80%,它们可能在pH值比血液酸性更强的组织或基质中积累[15,16]。苯丙胺通过肝和肾排泄,大约30%的苯丙胺以[17]不变的方式排泄。尿pH值显著影响肾排泄;尿pH值为6.6时,安非他命的平均排泄率为70%,而pH值大于6.7时,安非他命的平均排泄率为17-43%[15]。血浆半衰期受肾脏清除的影响;尿pH值小于6.6时为7~14 h, pH值大于6.7时为34 h[15]。

利斯右苯丙胺是一种前体药物，可通过红细胞水解迅速吸收并裂解释放活性右苯丙胺。这种裂解产生右旋苯丙胺和L-赖氨酸。lisdex-安非他明通过细胞色素P450 (CYP)的肝脏代谢不会发生[18-20]。利司地塞米松和右旋苯丙胺的血浆峰值浓度分别在口服给药后约1和3.5小时出现。8小时后，lisdex-苯丙胺在血浆中基本上检测不到，大约2%的剂量在不改变的情况下在尿[19]中被清除。血浆消除半衰期小于1小时[19-21]。

2.1.2 毒性机制

苯丙胺的毒性机制主要与细胞外过量的多巴胺、去甲肾上腺素和血清素有关[22,23]。最突出的临床表现是 α -和 β -肾上腺素受体介导的拟交感神经综合征，继发于多巴胺和5-羟色胺过量的精神症状和高热[23-26]。

苯丙胺和右旋苯丙胺作为细胞单胺转运体的底物，尤其是多巴胺转运体(DAT)，而去甲肾上腺素(NET)和5-羟色胺转运体[16]则作用较弱。它们通过细胞单胺转运体被主动摄取到神经元中，取代单胺储存并促进脑内单胺的逆流释放。苯丙胺引起摄取转运体介导的血流逆转，导致单胺的释放。苯丙胺通过直接药物-神经递质竞争转运体和刺激转运体充当反向载体来抑制单胺的再摄取，从而导致突触神经递质浓度过高。

lisdexamphetamine的毒性取决于游离右旋苯丙胺释放的时间。

2.1.3 过量

自安非他明出现以来，就有过量服用的报道，并且仍然很常见[9,28]。主要临床综合征包括显著的神经系统和心血管影响，但继发性并发症可包括肾脏、肌肉骨骼、肺部和胃肠道(GI)影响。过量用药时，患者可能出现瞳孔散大、震颤、激越、反射亢进、好斗行为、意识错乱、幻觉、谵妄、焦虑、偏执、运动障碍和癫痫发作[28-35]。在极少数情况下，癫痫发作可进展为[36]癫痫持续状态。昏迷可继发于发作后状态、内源性儿茶酚胺耗竭、缺血性卒中或脑出血[37]。高热可伴

发或不伴发惊厥。横纹肌溶解可能是苯丙胺诱发的惊厥的后遗症，伴有肾衰竭的风险。过量用药后的显著心血管效应包括心动过速、高血压和心律失常[32]。较少见的影响可能包括主动脉夹层、血管痉挛、脑血管炎以及随后的脑出血和心肌梗死[38-45]。晚期难治性低血压可在癫痫发作、高热心律失常和酸中毒的情况下发生。大量过量的其他影响可能包括呼吸急促、代谢性酸中毒和GI缺血。

病史可能表明在大量过量用药或长期用药(暴食)后出现1天或更长时间的失眠。虽然癫痫发作和心血管毒性不如其他交感神经药物(如可卡因)中毒后常见，但行为和精神影响(如幻觉和精神病)常见，并可能与安非他明更强的多巴胺能效应有关[23,46-48]。虽然发病率较高，但致死率低于其他滥用药物[49]。

目前还没有lisdexamphetamine过量的病例报告;然而，作为右旋苯丙胺的前药，过量的表现很可能与右旋苯丙胺类似。转化为右旋苯丙胺的限速步骤可能导致发病延迟数小时。lisdexamphetamine在大鼠体内的LD50(半数实验动物的致死量)是右旋苯丙胺的5倍;然而，目前尚不清楚这是否会在人类过量[50]后转化为类似的差异。

2.1.4 管理

对苯丙胺(包括利地塞米松)过量的管理主要是支持性的，重点是通过明智地使用苯二氮卓类药物来中断拟交感神经综合征。

安非他胺过量时，GI净化的作用有限。已知活性炭(AC)与安非他明结合，一些人主张如果患者在急性口服过量后早期出现(少于1-2小时)，则使用活性炭;然而，许多患者并未在这一时间范围内就诊[51,52]。此外，对于气道未得到保护且有明显误吸风险的患者，如精神状态发生变化(中枢神经系统抑制或明显躁动)的患者，或临床状况预计会迅速恶化或需要大剂量苯二氮平镇静的患者，应避免使用AC[51,52]。虽然证据有限，没有明确的时间框架，但许多临床医生认识到有几种情况，包括缓释制剂中毒，胃中存在食物，以及共同摄入减缓GI运动的药物

(阿片类药物, 抗胆碱能药物)可能会增加胃肠道转运时间, 因此延长了AC可能在这些患者中吸附安非他明的时间框架。此外, 躁动、谵妄、好斗行为或惊厥发作等神经系统效应的发生可能使给药变得困难。在决定是否使用该方案时应谨慎判断。成人和儿童患者可按1 g/kg体重剂量给予AC[11]。为方便给药, 成人患者通常以50或100g剂量给予AC[11]。

虽然之前曾提倡通过尿液酸化来促进苯丙胺排泄, 但由于ac对苯丙胺毒性没有影响, 并且可能对患者的整体管理(全身性酸中毒、横纹肌溶解对肾脏的影响)造成损害, 因此现在不再推荐使用ac[29,53]。

苯丙胺毒性是一种临床诊断。血清苯丙胺浓度很少能及时获得, 因此临床用途有限, 除非医疗法律情况需要, 否则不建议使用。鉴别诊断涉及产生拟交感神经综合征的情况, 包括脓毒症、脑炎、甲状腺毒症或其他拟交感神经药物。

苯二氮卓类静脉给药是苯丙胺过量后用于治疗躁动、运动障碍、惊厥发作、心动过速和高血压的一线药物。应根据应答情况调整剂量, 从小剂量开始, 并明智地逐步增加剂量。可能需要大剂量。如果由于激惹、好斗行为或谵妄而无法建立静脉通路, 则建议肌内给予苯二氮卓类或氯胺酮, 直至建立静脉通路[54-56]。如果躁动、谵妄和运动障碍对苯二氮卓类药物无效, 一些作者建议使用抗精神病药, 如齐拉西酮和氟哌啶醇[57-60]。如果使用抗精神病药, 应特别谨慎, 因为它们会损害散热、降低癫痫发作阈值和诱发心律失常, 所有这些都可能恶化与共食物毒性(包括其他兴奋剂(可卡因)和乙醇戒断)相关的临床结局[23,54,61,62]。右美托咪定(Precedex[®])是一种中枢 α_2 -肾上腺素受体激动剂, 有时用于难治性苯丙胺诱发的躁动, 它可能还有一个额外的优势, 即它可以减轻这些患者常见的心动过速和高血压[63-65]。对苯二氮卓类药物耐药的癫痫发作可能对巴比妥类药物有反应, 或需要护理升级, 包括气管插管和开始巴比妥类药物或丙泊酚输注。癫痫持续状态应按照常规方式进行治疗, 可能需要升级为全身麻醉镇静。

应紧急使用体外降温和苯二氮卓类药物治疗高热。可能需要麻痹和机械通气[66]。横纹肌溶

解见于重度苯丙胺中毒患者, 由精神运动性激惹、高热和惊厥等多种因素共同诱发。横纹肌溶解症应按常规方法治疗, 不同机构的治疗方法可能不同。然而, 临床医师应注意, 从理论上讲, 尿液碱化可能会减少苯丙胺的消除[67,68]。

最常见的心律失常是窦性心动过速, 仅窦性心动过速通常不需要干预。使用苯二氮卓类药物或必要时静脉注射右美托咪定(右美托咪定)进行充分镇静通常对高血压和心动过速有效[63-65]。对苯二氮卓类药物或 α -肾上腺素受体激动剂无反应的高血压可能需要硝普钠等直接血管扩张药。一般不建议使用 β -肾上腺素能拮抗剂(如普萘洛尔)。虽然 β -肾上腺素能拮抗剂已被使用且无不良反应, 但可能导致无拮抗的外周 α -肾上腺素能刺激, 从而导致血管收缩和高血压。在极少数情况下, 高血压、血管痉挛和心动过速可能导致脑内或蛛网膜下腔出血, 应按照常规方式治疗, 控制重度高血压, 并在适合时进行手术干预。

2.2 哌醋甲酯

2.2.1 药物动力学

哌甲酯经口吸收良好, 食物可使早期吸收峰值延迟约1小时[69]。缓释制剂的吸收在不同患者之间存在一定差异[70]。速释剂型的血浆浓度峰值时间为1-3小时, 其起效最快可在给药后20分钟[69]。缓释剂型在不同厂家之间有差异, 可能在5-10小时[71]和1.3-8小时[72]之间达到平均血浆浓度峰值。需要指出的是, 通过注射或粉碎和充气的方式滥用缓释制剂会改变药物的药代动力学, 患者反而会更快地获得血浆峰值浓度, 就像其他药物静脉注射和充气后看到的那样。哌甲酯经肝代谢, 无变化的药物中不到1%经肾排泄, 1-3%在粪便中排泄[72]。同时摄入乙醇可增加活性代谢物的血浆峰值浓度和曲线下面积, 但其毒理学意义目前尚不清楚[73]。

2.2.2 毒性机制

哌甲酯作为细胞单胺转运体的底物, 尤其是DAT, 而不太如此

NET[74]。哌甲酯已被证明占据并阻断DAT，而哌甲酯右旋还会引发反向转运[74]。哌甲酯的作用是多重的，包括阻断DAT和NET，解除突触前多巴胺能神经元上D2自受体的抑制，激活突触后神经元上D1受体[74]。这些作用引起多巴胺和去甲肾上腺素的突触浓度增加，起到间接儿茶酚胺能激动剂的作用。其毒性机制主要与细胞外过量的多巴胺和去甲肾上腺素有关[22,23]。最突出的临床表现是 α -和 β -肾上腺素受体介导的拟交感神经综合征。

2.2.3 过量

哌甲酯过量可能是无意的(例如幼儿)，也可能是由于药物滥用、误用或故意的自我伤害而故意的[75,76]。主要临床综合征发生在拟交感神经过度刺激之后，并对神经和心血管产生显著影响。用药过量时，患者可能出现瞳孔散大、激越、焦虑、震颤、反射亢进、意识错乱、幻觉、谵妄、偏执、运动障碍和癫痫发作。大多数哌甲酯过量的严重程度为中度，但也有死亡报道[75-77]。惊厥在[23]期罕见。对心脏的影响主要是窦性心动过速和高血压。患者可能主诉胸痛和心悸。哌甲酯似乎对QRS间期或QT间期没有实质性影响[78]。继发于血管炎或动脉炎的神经和心脏影响包括偏瘫、脑出血和心肌梗死[79,80]。据报道，在严重病例中，多器官功能衰竭包括横纹肌溶解、肾衰竭以及肺和肝损伤[75 - 77,81]。

2.2.4 管理

苯丙胺和哌甲酯中毒的管理有明显的重叠。关于苯甲酯中毒管理的审查，请参阅第2.1.4节。

2.3 莫达非尼

由于莫达非尼与儿童史蒂文斯-约翰逊综合征有关，虽然罕见，但美国食品药品监督管理局并未批准莫达非尼用于治疗ADHD。它已被证明可以改善ADHD的体征和症状，并已被用作成人和儿童诊断的标签外药物[82,83]。

2.3.1 药物动力学

莫达非尼经口吸收良好，血浆峰值浓度在2-4小时[84-86]。食物会使莫达非尼的峰值起作用延迟约1小时[87]。莫达非尼由两种药代动力学不同的对映异构体组成。l-异构体的半衰期是d-异构体的3倍，在稳定状态下以3:1的比例(l-异构体与d-异构体)存在[86]。其分布体积大于身体总水分，0.9 L/kg[86]。莫达非尼* 90%经肝代谢，主要经肾排泄；只有不到10%的细胞通过不变的途径排泄[86]。尿液pH对排泄没有影响[87]。一些代谢是通过cyp同工酶途径进行的，主要是CYP3A4，但在CYP2C19、CYP2C9、CYP2B6和CYP1A2途径上也有一些影响[87]。因此，Modafinil可能影响通过这些途径代谢的药物(例如地西泮、苯妥英钠、三环类抗抑郁药和选择性5-羟色胺再摄取抑制剂)[87]。半衰期(主要是l-异构体)为12-15 h [88]。

2.3.2 毒性机制

莫达非尼的作用机制复杂，尚未完全明了。已知莫达非尼可引起新皮质中多巴胺、去甲肾上腺素和血清素的细胞外浓度增加[89]。莫达非尼减少海马和下丘脑内 γ -氨基丁酸(GABA)的释放，增加谷氨酸的释放。刺激下丘脑分泌素神经元会增加组胺的释放[90]。研究表明，在临床相关剂量下，组胺可结合并抑制DAT和NET，但与产生弥漫性神经元激活的安非他明相反，它似乎对基于下丘脑的觉醒环路具有选择性[91]。莫达非尼过量引起的运动障碍提示多巴胺能在临床毒性反应中发挥作用[90]。莫达非尼已被证明可增强去甲肾上腺素的神经传递，而这些效应似乎与肾上腺素能受体介导的效应有关[89-91]。

2.3.3 过量

莫达非尼用药过量一般为中度，据报告其剂量可达8 g(20倍于最大推荐日剂量)[91-93]。尚无误食莫达非尼导致死亡的报告。临床中毒症候群主要涉及神经和心血管效应。最常见的神经系统影响包括焦虑加重、激越、头痛、头晕、失眠、震颤和肌张力障碍。不太常见的影响包括幻觉、谵妄、构音障碍和肌张力障碍。

麻木[92,93]。据报道,一名既往有癫痫发作障碍的女性服药过量后出现癫痫发作[92]。过量用药后的心血管影响包括窦性心动过速、胸痛、心悸和高血压。一种药物过量报告了校正QT间期(QTc)持续时间轻度增加而无心动过速,但这一情况在其他地方未见报道[90]。过量用药后有恶心、呕吐、腹痛或腹泻的报告[90,92,93]。临床疗效一般在12~24小时内消退[92,93]。

莫达非尼毒性反应是一种临床诊断。莫达非尼的血清浓度很少获得,因此临床用途有限,除非医疗法律情况需要,否则不建议使用。

2.3.4 管理

苯丙胺和莫达非尼中毒的管理有显著重叠,下文重点说明了差异。关于莫达非尼中毒的管理,请参阅第2.1.4节。

莫达非尼过量的治疗主要是支持性的,重点是镇静以及控制异动症和血压。

肌张力障碍和运动障碍可能在无躁动或心动过速等其他全身性影响的情况下发生。虽然一些运动障碍可自行缓解,但苯海拉明或苯扎托品治疗可能有帮助。

需要干预的高血压罕见(10%),但已通过 β -肾上腺素能拮抗剂如拉贝洛尔成功治疗[92,93]。

止吐药可能有助于控制恶心和呕吐。

3 Non-Stimulant药物

3.1 以1

3.1.1 药物动力学

托莫西汀经口吸收良好,生物利用度因首过效应而异;范围可能从63%到94%[94]。口服给药达到血药浓度峰值的时间为1~2小时[95]。食物给药可使血浆浓度达峰时间延迟3小时,但不影响口服吸收的总体程度[94]。托莫西汀分布在全身水分中,静脉给药后的分布容积为0.83 L/kg[94]。托莫西汀的代谢是通过CYP同工酶途径,主要是CYP2D6[96]。基于同工酶效率的

患者间差异可能导致较高的峰值血浆浓度,较高的生物利用度,并且在一小部分代谢不良(PMs)的个体中消除较慢。正常受试者的半衰期为5.2 h, PMs患者的半衰期为21.6 h[97]。只有一小部分托莫西汀作为无变化的药物被排泄[94]。

3.1.2 毒性机制

托莫西汀是一种选择性突触前NET抑制剂[97]。它对突触后去甲肾上腺素能受体没有亲和力,也没有报道对多巴胺或血清素有作用[98]。毒性机制被认为是突触后去甲肾上腺素浓度过高。过度的去甲肾上腺素介导的拟交感神经综合征可能包括心动过速和高血压。

3.1.3 过量

过量服用托莫西汀后的临床表现通常较温和[99,100]。主要影响是嗜睡(儿童最常见的影响)、躁动、多动、GI紊乱、震颤、反射性亢进、心动过速高血压和癫痫发作[99-104]。托莫西汀与文拉法辛或可乐定等其他精神活性物质联用可能增加异动症和毒性的风险[103,104]。神经系统症状出现之前通常会出现心动过速[100]。症状持续时间通常较短,用药过量后症状在24小时内完全消失[99-102]。一次大量过量服用2.8 g托莫西汀后报告QRS时限轻度增加,提示可能存在钠通道阻滞,但这一情况在其他地方未见报道[101]。

3.1.4 管理

托莫西汀过量的治疗主要为支持性治疗,重点是镇静以及控制异动症和癫痫发作。在托莫西汀过量时,GI净化的作用有限。AC预计会与阿托莫西汀结合,一些人主张如果患者在过量后早期出现(1-2小时),则使用该药物;然而,许多患者并未在此时间范围内就诊[51,52]。此外,对于气道不受保护且有明显误吸风险的患者,应避免使用AC,例如那些有精神状态变化(CNS抑郁或明显躁动)的患者,或那些临床状况预计会迅速恶化或需要大剂量苯二氮卓类药物镇静的患者。如果使用,建议成人50g AC或儿童1g/kg。

恶心和呕吐常见,可通过止吐药控制。

静脉注射苯二氮卓类药物是托莫西汀过量后用于治疗躁动和癫痫发作的一线药物。应根据应答情况调整剂量，从小剂量开始，并明智地增加剂量。通过静脉注射苯二氮卓类药物和/或停用托莫西汀，运动障碍已缓解。

最常见的心律失常是窦性心动过速，仅窦性心动过速通常不需要干预。

3.2 可乐定

3.2.1 药物动力学

可乐定口服吸收良好，口服生物利用度在30~60分钟内为75%~90%；药代动力学可能因长期给药而改变[105-107]。血浆浓度峰值在1-3小时内达到，终末半衰期平均为9小时[108]。

可乐定是亲脂性的，容易通过血脑屏障；其分布体积为2.1~4 L/kg。在一剂药物中，高达50%经肝代谢，没有产生显著的活性代谢物，40-60%在尿液中无变化地被清除[109,110]。肾功能正常者的血浆半衰期在7.5-10.8小时之间，肾功能不全者的血浆半衰期高达40小时[111]。

3.2.2 毒性机制

可乐定是一种合成的咪唑衍生物，对中枢和外周 α 肾上腺素能受体均具有激动活性[112]。延髓心血管中心突触后 α 肾上腺素能受体的激活导致交感神经流出减少，心率、心输出量、外周阻力和血压降低[113,114]。蓝斑 α -肾上腺素能受体的激活会产生小分裂，CNS和呼吸抑制，使人联想到阿片类药物中毒[115]。脊髓中间神经元谷氨酸释放的 α -2肾上腺素能受体受损和促进蓝斑脊髓通路的抑制可产生肌张力低下和骨骼肌松弛。中枢 α -肾上腺素能活性通常占优势；然而，血管外周 α -肾上腺素能受体的激活产生了反常高血压[115,117]。

3.2.3 临床表现

主要的临床综合征涉及显著的神经系统和心血管效应，最常报道的特征是感觉中枢抑制、心动过缓和低血压[118-122]。最常见的神经系统影响包括嗜睡、昏迷、共济失调、瞳孔缩小、反射抑制和肌

张力低下[119-122]。体温过低可见[123-125]。在CNS抑制明显的病例中，有时会出现苍白、呼吸抑制和呼吸暂停[123,124,126]。在极少数情况下，过量用药后可出现低血糖，并在给药后进行诊断测试，如生长激素缺乏症测试，这增加了所有精神状态改变患者应排除低血糖的原因[127,128]。有惊厥发作的报道，可能继发于低血糖[127]。其他不常见的影响包括易激惹、换气过度 and 瞳孔散大[120,129,130]。最常见的心血管效应包括心动过缓和低血压[119,120]。通常是窦性心动过缓；但也有窦性心律失常和房室传导阻滞的报道[11,131]。虽然可乐定是一种降压药，但过量可能会发生反常高血压[116,117,130,132]。最初出现的高血压可能发展为低血压[133]。

3.2.4 管理

对可乐定过量的管理主要是支持性的，重点是支持血压和呼吸。通过支持性治疗，过量后的结果通常很好，在1000倍剂量错误后完全恢复报告[130,133]。即使是大量摄入，死亡也很少[122]。

在可乐定过量的情况下，胃肠道净化的作用有限。AC有望与可乐定结合，如果患者在过量(1-2小时)后早期出现，并有意大量摄入可乐定，建议使用AC。此外，神经系统的影响，如突出的CNS和呼吸抑制，可能使其难以施用。

无低血压或外周灌注不足症状的窦性心动过缓可能不需要干预。静脉推注晶体液被推荐作为低血压的一线治疗[121]。阿托品可改善心率，从而增加心输出量和血压。有严重或持续性心动过缓或低血压的患者可从多巴胺等血管升压药中获益[123,124,134,135]。 α -肾上腺素能拮抗剂，如妥拉唑林和育亨宾，已被用于治疗可乐定过量，但结果不一[121,136]。 α 受体拮抗剂有发生反常性外周血管收缩的风险，因此不推荐使用[121,136]。对于需要干预的罕见高血压病例，推荐使用直接血管扩张剂，如硝普钠[137,138]。体温过低可能需要体外保温。

呼吸抑制和呼吸暂停可能需要插管和呼吸机支持。纳洛酮可能逆转CNS抑制和呼吸抑制，但反应不明显

不一致[139-141]。由于使用纳洛酮的风险很小，因此应考虑对该药物进行试验。

癫痫发作相当罕见。低血糖状态下的癫痫发作首先应静脉注射葡萄糖治疗。无低血糖时，癫痫发作应静脉给予苯二氮卓类药物治疗。

3.3 胍法辛

3.3.1 药物动力学

胍法辛口服吸收良好，速释制剂在1.5-4小时内达到峰值血浆浓度，缓释制剂在5小时内达到峰值血浆浓度[142 - 145]。高脂食物改变了缓释制剂的吸收速率和吸收程度，提高了血浆峰值浓度[146]。胍法辛经肝代谢，肾脏是主要的排泄途径[142]。代谢是通过CYP同工酶CYP3A4进行的，胍法辛不受其他主要CYP同工酶的影响[146]。半衰期约为17小时，肾功能损害不会显著影响胍法辛的水平[147,148]。

3.3.2 毒性机制

胍法辛是一种人工合成的咪唑衍生物，具有中枢和外周 α -肾上腺素能激动剂作用[149,150]。延髓心血管中心突触后 α -肾上腺素能受体的激活导致交感神经流出减少，从而导致心率、心输出量、外周阻力和血压降低。蓝斑 α -肾上腺素能受体的激活会产生小分裂，CNS和呼吸抑制，使人联想到阿片类药物中毒[115]。中枢 α -肾上腺素能活性通常占优势；然而，血管系统中外周 α -肾上腺素能受体的激活产生了矛盾性高血压[150,151]。降压作用的峰值可能延迟，可能在摄入后12-18小时内不会出现，这可能是由于药物从某些组织储存中缓慢释放[6,151,153,154]。反跳性高血压和心动过速被认为没有可乐定那么严重和频繁。然而，这些参数在快速停用该药后出现轻度增加，并且已有一例高血压危象继发高血压脑病的报道[146,155 - 161]。

3.3.3 临床表现

过量使用胍法辛后的临床综合征可能是混合的，这取决于中枢或外周 α -肾上腺素能受体效应。最初的临床效果可能是嗜睡、嗜

睡、口干和出汗[151,153]。虽然CNS抑制常被报道，但呼吸抑制未见报道，即使大量摄入[151,153,162]。心血管效应可能取决于摄入后的时间，可能表现为低血压或高血压[151-153,162]。如果发现高血压，通常较早出现，并可能持续长达17小时[151,152]。低血压在用药过量后更常见[6,162]。然而，低血压的发生可能会延迟，并且可能发生在最初的高血压期之后[151]。与晕厥发作相关的持续性体位性低血压可持续48 ~ 60小时[151,153]。类似的持续性直立性低血压也见于其他咪唑衍生物[163]。有高血压或低血压时也可出现心动过缓[6,151,153,162]。

3.3.4 管理

胍法辛过量的管理主要是支持性的，重点是血压支持。

口服胍法辛后可使用AC进行胃肠道去污，患者选择和剂量与口服可乐定后相同，在第3.2.4节进行讨论。

高血压可能是严重的[153,155]。对于需要干预的高血压患者，建议使用直接血管扩张药，如硝普钠或尼卡地平[153]。

在存在重度高血压和精神状态改变的情况下，可能有必要使用脑部计算机断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI)来研究脑病性改变[155]。

低血压的治疗方法可与可乐定诱导的低血压相似，推荐静脉滴注晶体样药物作为一线治疗。无低血压的窦性心动过缓可能不需要干预。

由于降压作用的峰值可以延迟，一些人主张延长监测期，尽管目前尚未达成共识[151]。一份报告建议监测时间为24小时，该报告描述了一名2岁儿童在探索性服用胍法辛后，降压作用的峰值延迟16小时。然而，这名儿童在口服胍法辛后35分钟内表现出嗜睡[154]。大多数报道认为，降压作用的峰值发生在12-18小时内；但在2例病例报告中，出现了19.5 h和30 h的延迟；通过支持性治疗或短暂使用血管加压药，2例患者均恢复良好，且均无永久性后遗症或死亡[6,151,153,154]。

4 结论

过量服用ADHD药物会导致严重的疾病，需要快速的医疗机构来挽救生命

治疗, 如呼吸和心血管支持, 从而延长住院时间。尽管如此, 经适当治疗后死亡的情况很少。

过量使用刺激性ADHD药物的管理主要是基于减少交感神经模拟驱动。受影响的主要器官系统是CNS和心血管系统, 如果交感神经过度驱动不受控制, 可能会继发性多器官损伤。就苯丙胺和哌甲酯而言, 苯二氮卓类药物在过量后是治疗激越、运动障碍、惊厥发作、心动过速和高血压的一线药物。二线治疗可能包括抗精神病药(如齐拉西酮或氟哌啶醇)、中枢 α -肾上腺素能激动剂(如右美托咪定)或丙泊酚。及时控制癫痫发作、激越和高血压有可能降低继发性多器官受累的风险。

过量服用非兴奋剂性ADHD药物后, 主要关注的是控制血压、运动障碍和(尽管罕见)癫痫发作。虽然CNS抑郁很常见, 但这些患者通常仅通过支持性护理来安全管理。

致谢作者报告无利益冲突。作者报告无外部资金来源。

参考文献

- Visser SN, Lesesne CA, Perou R. National estimates and factors associated with medication treatment for childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2007;119(Suppl 1): S99–106.
- Modesto-Lowe V, Meyer A, Soovajian V. A clinician's guide to adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Conn Med*. 2012; 76(9):517–23.
- Cooper WO, Habel LA, Sox CM, Chan KA, Arbogast PG, Cheetham TC, et al. ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. *N Engl J Med*. 2011;365: 1896–904.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Increasing prevalence of parent-reported attention-deficit/hyperactivity disorder among children: United States, 2003 and 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59(44):1439–43.
- Setlik J, Bond GR, Ho M. Adolescent prescription ADHD medication abuse is rising along with prescriptions for these medications. *Pediatrics*. 2009;124:875–80.
- McGrath JC, Klein-Schwartz W. Epidemiology and toxicity of pediatric guanfacine exposures. *Ann Pharmacother*. 2002;36: 1698–703.
- Hariharan S, Pomerantz W. Correlation between hospitalization for pharmaceutical ingestion and attention deficit disorder in children aged 5 to 9 years old. *Clin Pediatr*. 2008;47:15–20.
- Bond GR, Woodward RW, Ho M. The growing impact of pediatric pharmaceutical poisoning. *J Pediatr*. 2011;160:265–70.
- Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Green JL, Rumack BH, Dart RC. 2010 annual report of the American Association of Poison Control Center, National Poison Data system (NPDS): 28th annual report. *Clin Toxicol*. 2011;49:910–41.
- Antshel KM, Hargrave TM, Simonescu M, Kaul P, Hendricks K, Faraone SV. Advances in understanding and treating ADHD. *BMC Med*. 2011;9:72.
- Howland MA. Antidotes in depth (A2): activated charcoal. In: Hoffman RS, Nelson LS, Goldfrank LR, Howland MA, Lewin NA, Flomenbaum NE, eds. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2011. <http://www.accessemergencymedicine.com/content.aspx?aID=6535081>. Accessed January 9, 2013.
- Tulloch SJ, Zhang Y, McLean A, Wolf KN. SLI381 (Adderall XR), a two-component extended-release formulation of mixed amphetamine salts: bioavailability of three test formulations and comparisons of fasted, fed, and sprinkled administration. *Pharmacotherapy*. 2002;22(11):1404–1415.
- Albertson TE, Derlet RW, VanHoozen BE. Methamphetamine and the expanding complications of amphetamines. *West J Med*. 1999;170(4):214–9.
- Baselt RC, Cravey RH. Disposition of toxic chemicals in man. 8th ed. Chicago: Year Book Medical; 2008;83–86.
- Anggard E. Pharmacokinetic and clinical studies on amphetamine dependent subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 1970;3:3.
- De La Torre R, Farre M, Navarro M, Pacifici R, Zuccaro P, et al. Clinical pharmacokinetic of amphetamine and related substances: monitoring in conventional and non-conventional matrices. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43:157–85.
- Baselt R. Amphetamine. In: Baselt R, editor. *Disposition of toxic drugs and chemicals in man*. 5th ed. Foster: Chemical Toxicology Institute; 2000. p. 49–51.
- Krishnan S, Zhang Y. Relative bioavailability of lisdexamfetamine 70-mg capsules in fasted and fed healthy adult volunteers and in solution: a single-dose, crossover pharmacokinetic study. *J Clin Pharmacol*. 2008;48(3):293–302.
- Krishnan SM, Pennick M, Stark JG. Metabolism, distribution and elimination of lisdexamfetamine dimesylate: open-label, single-centre, phase I study in healthy adult volunteers. *Clin Drug Investig*. 2008;28:745–55.
- Boellner SW, Stark JG, Krishnan S, Zhang Y. Pharmacokinetics of lisdexamfetamine dimesylate and its active metabolite, d-amphetamine, with increasing oral doses of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a single-dose, randomized, open-label, crossover study. *Clin Ther*. 2010;32:252–64.
- Mattingly G. Lisdexamfetamine dimesylate: a prodrug stimulant for the treatment of ADHD in children and adults. *CNS Spectr*. 2010;15:315–25.
- Hoffman BB, Lefkowitz RJ. Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonists. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, et al., editors. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996. p. 199–227.
- Chiang WK. Chapter 75. Amphetamines. In: Hoffman RS, Nelson LS, Goldfrank LR, Howland MA, Lewin NA, Flomenbaum NE, editors. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2011. <http://www.accessemergencymedicine.com/content.aspx?aID=6520715>. Accessed 14 January 2013.
- Seiden LS, Kleven MS. Methamphetamine and related drugs: toxicity and resulting behavioral changes in response to pharmacological probes. *NIDA Res Monogr*. 1997;173: 146–60.
- Gibb JW, Stone DM, Johnson M, Hanson GR. Role of dopamine in the neurotoxicity induced by amphetamines and related designer drugs. *NIDA Res Monogr*. 1997;173:161–78.
- Gibb JW, Johnson M, Elayan I, et al. Neurotoxicity of amphetamines and their metabolites. *NIDA Res Monogr*. 1997; 173:128–45.

27. Iversen L. Neurotransmitter transporters and their impact on the development of psychopharmacology. *Br J Pharmacol.* 2006; 147: S82–8.
28. Frankel E. Overdose of amphetamine. *Lancet.* 1949;2(6576): 490.
29. Curry SC, Chang D, Connor D. Drug and toxin-induced rhabdomyolysis. *Ann Emerg Med.* 1989;18:1068–84.
30. Green SL, Kerr F, Braitberg G. Review article: amphetamines and related drugs of abuse. *Emerg Med Australas.* 2008;20: 391–402.
31. Callaway CW, Clark RF. Hyperthermia in psychostimulant overdose. *Ann Emerg med.* 1994;24:68–76.
32. Delert RW, Horowitz BZ, Lord RV. Amphetamine toxicity: experience with 127 cases. *J Emerg Med.* 1989;7:157–61.
33. Sztajnkrzyer MD, Hariharan S, Bond GR. Cardiac irritability and myocardial infarction in a 13-year-old girl following recreational amphetamine overdose. *Pediatr Emerg Care.* 2002;18: 11–5.
34. Wallace ME, Squires R. Fatal massive amphetamine ingestion associated with hyperpyrexia. *J Am Board Fam Pract.* 2000;13: 302–4.
35. Maury E, Darondel JM, Buisinne A, Guitton C, Offenstadt G. Acute pulmonary edema following amphetamine ingestion. *Intensive Care Med.* 1999;25:332–3.
36. Alldredge BK, Lowenstein DH, Simon RP. Seizures associated with recreational drug abuse. *Neurology.* 1989;39:1037–9.
37. Judge BS, Rusyniak DE. Chapter 27. Illicit drugs I: amphetamines. In: Dobbs MR, editor. *Clinical neurotoxicology: syndromes, substances, environments.* 1st ed. Philadelphia: Saunders; 2009.
38. Dihmis WC, Ridley P, Dhasmana JP, Wisheart JD. Acute dissection of the aorta with amphetamine misuse. *BMJ.* 1997; 314 (7095):1665.
39. Swallow CH, Davis DG. Methamphetamine as a risk factor for acute aortic dissection. *J Forensic Sci.* 1999;44(1):23–6.
40. Wako E, LeDoux D, Mitsumori L, Aldea GS. The emerging epidemic of methamphetamine-induced aortic dissections. *J Cardiac Surg.* 2007;22(5):390–3.
41. Kapetanovic S, Kim MA. Hemorrhagic stroke in a patient recently started on mixed amphetamine salts. *Am J Psychiatry.* 2010;167(10):1277–8.
42. McEvoy AW, Kitchen ND, Thomas DGT. Lesson of the week: intracerebral hemorrhage in young adults: the emerging importance of drug misuse. *Neurology.* 1980;30(10):1125–8.
43. DeSilva DA, Wont MC, Lee MP, Chen CL, Chang HM. Amphetamine-associated ischemic stroke: clinical presentation and proposed pathogenesis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2007;16(4): 185–6.
44. Sharma J, de Castro C, Chatterjee P, Pinto R. Acute myocardial infarction induced by concurrent use of adderall and alcohol in an adolescent. *Pediatr Emer Care.* 2013;29:84–8.
45. Xiangyang J, Velez S, Ringstad J, Eyma J, Miller D, Bletberg M. Myocardial infarction associated with adderall XR and alcohol use in a young man. *J Am Board Fam Med.* 2009;22:197–201.
46. Goldfrank LR, Hoffman RS. The cardiovascular effects of cocaine. *Ann Emerg Med.* 1991;20:165–75.
47. Derlet RW, Rice P, Horowitz BZ, Lord RV. Amphetamine toxicity: experience with 127 cases. *J Emerg Med.* 1989;7: 157–61.
48. Lucas AR, Weiss M. Methylphenidate hallucinosis. *JAMA.* 1971; 217:1079–81.
49. CDC. Unintentional poisoning deaths—United States, 1999–2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2007;56(5):93–6.
50. Krishnan S, Montcrief S. Toxicity profile of lisdexamfetamine dimeslate in three independent rat toxicology studies. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2007;101:231–40.
51. Kearney TE. Charcoal, activated. In: Olson KR, editor. *Poisoning and drug overdose.* 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2007. p. 467–8.
52. American Academy of Clinical Toxicology and European Association for Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Position paper: single-dose activated charcoal. *Clin Tox.* 2005;43:61–87.
53. Goldfrank DS. Chapter 9. Principles and techniques applied to enhance elimination. In: Hoffman RS, Nelson LS, Goldfrank LR, Howland MA, Lewin NA, Flomenbaum NE, editors. *Goldfrank's toxicologic emergencies.* 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2011. <http://www.accessemergencymedicine.com/content.aspx?aID=6503628>. Accessed January 24, 2013.
54. Hays H, Jolliffe H, Casavant M. Letter to the Editor: the psychopharmacology of agitation: consensus statement of the American association for emergency psychiatry project BETA psychopharmacology workgroup. *West J Emerg Med.* 2012. <http://www.escholarship.org/uc/item/17b5d0sn>.
55. Roberts JR, Geeting GK. Intramuscular ketamine for the rapid tranquilization of the uncontrollable, violent, and dangerous adult patient. *J Trauma.* 2001;51:1008–10.
56. Cong ML, Gynther B, Hunter E, Shuller P. Ketamine sedation for patients with acute agitation and psychiatric illness requiring aeromedical retrieval. *Emerg Med J.* 2012;29:335–7.
57. Derlet RW, Albertson TE, Rice P. Protection against d-amphetamine toxicity. *Am J Emerg Med.* 1990;8:105–8.
58. Wilson MP, Pepper D, Currier GW, Holloman GH, Feifel D. The psychopharmacology of agitation: consensus statement of the American association for emergency psychiatry project BETA psychopharmacology workgroup. *West J Emerg Med.* 2012;13:26–34.
59. Espelin DE, Done AK. Amphetamine poisoning: effectiveness of chlorpromazine. *N Engl J Med.* 1968;278:1361–5.
60. RuhaAM, YaremaMC. Pharmacologic treatment of acute pediatric methamphetamine toxicity. *Pediatr Emerg Care.* 2006;22:782–5.
61. Derlet RW, Albertson TE, Rice P. Antagonism of cocaine, amphetamine, and methamphetamine toxicity. *Pharmacol Biochem Behav.* 1990;36:745–9.
62. Greenblatt DJ, Gross P, Harris J, et al. Fatal hyperthermia following haloperidol therapy of sedative-hypnotic withdrawal. *J Clin Psychiatry.* 1978;39:673–5.
63. Akingbola OA, Singh D. Dexmedetomidine to treat lisdexamfetamine overdose and serotonin toxidrome in a 6-year-old girl. *Am J Crit Care.* 2012;21:456–9.
64. Wong GTC, Irwin MG. Poisoning with illicit substances: toxicology for the anesthetist. *Anesthesia.* 2013;68(suppl 1):117–24.
65. Tobias JD. Dexmedetomidine to control agitation and delirium from toxic ingestions in adolescents. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2010;15:43–8.
66. Callaway CW, Clark RF. Hyperthermia in psychostimulant overdose. *Ann Emerg Med.* 1994;24(1):68–76.
67. Barceloux DG. Chapter 1. Amphetamine and methamphetamine. In: Barceloux DG, editor. *Medical toxicology of drug abuse: synthesized chemicals and psychoactive plants.* 1st ed. New Jersey: John Wiley & Sons; 2012.
68. Greene SL, Kerr F, Braitberg G. Review article: amphetamines and related drugs of abuse. *Emerg Med Australas.* 2008;20: 391–402.
69. Product information: Methylphenidate oral chewable tablet, methylphenidate hydrochloride chewable tablet. Atlanta: Alliant Pharmaceuticals; 2004.
70. Kimko HC, Cross JT, Abernathy DR. Pharmacokinetics and clinical effectiveness of extended release methylphenidate. *Clin Pharmacokin.* 1999;37(6):457–70.
71. Product information: Concerta[®] extended release oral tablets, methylphenidate HCl extended-release oral tablets. Fort Washington: McNeil Pediatrics; 2007.

72. Product information. Ritalin LA[®] extended release oral cap-sules, methylphenidate HCl extended release oral capsules. Novartis Pharmaceuticals; 2007.
73. Patrick KS, Straughn KS, Minhinnett RR, et al. Influence of ethanol and gender on methylphenidate pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81(3): 346–53.
74. Wilens TE. Effects of methylphenidate on the catecholergic system in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28:S46–53.
75. Klein-Schwartz W. Abuse and toxicity of methylphenidate. *Curr Opin Pediatr.* 2002;14:219–23.
76. Steyk O, Loudice T, Demeter S, Jacobs J. Multiple organ failure resulting from intravenous abuse of methylphenidate hydrochloride. *Ann Emerg Med.* 1985;14:597–9.
77. Massello W, Carpenter DA. AS fatality to intranasal abuse of methylphenidate (Ritalin). *J Forensic Sci.* 1999;44:220–1.
78. Hill SL, El-Khayet RH, Sandilands EA, Thomas SHL. Electrocardiographic effects of methylphenidate overdose. *Clin Toxicol.* 2010;48:342–6.
79. Schteinschnaider A, Plaghos L, Garbugino S, Riveros D, Lazrowski S, Intruvini S, Massaro M. Cerebral arteritis following methylphenidate use. *J Child Neurol.* 2000;15:2065–267.
80. Sadeghian H. Lucunar stroke associated with methylphenidate abuse. *Can J Neurol Sci.* 2004;31:109–11.
81. Klampfl K, Quattlander A, Burger R, Pfuhlmann B, Warnke A, Gerlach M. Case report: intoxication with high dose of long acting methylphenidate (Concerta) in a suicidal 14 year old girl. *Attn Def Hyp Disord.* 2010;2:221–4.
82. Taylor FB, Russo J. Efficacy of modafinil compared to dextroamphetamine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2000;10(4): 311–20.
83. Biederman J, Pliszka SR. Modafinil improves symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder across subtypes in children and adolescents. *J Pediatr.* 2008;152(3):394–9.
84. Wong YN, King SP, Simcoe D, Gorman S, Laughton W, McCormick GC, et al. Open-label, single-dose pharmacokinetic study of modafinil tablets: influence of age and gender in normal subjects. *J Clin Pharmacol.* 1999;39:281–8.
85. Hellriegel ET, Arora S, Nelson M, Robertson P Jr. Steady-state pharmacokinetics and tolerability of modafinil administered alone or in combination with dextroamphetamine in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2002;42:450–60.
86. Robertson P Jr, Hellriegel ET. Clinical pharmacokinetic profile of modafinil. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(2):123–37.
87. Product information: Provigil[®], modafinil. Cephalon, Inc.: Frazer; 2010.
88. Sweetman S. Martindale: the extra pharmacopeia (electronic version). London: The Pharmaceutical Press (internet version). Edition expires 2002, provided by Thomson Healthcare Inc, Greenwood Village.
89. Mitzenberg MJ, Carter CS. Modafinil: a review of neurochemical actions and effects on cognition. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33:1477–502.
90. Neuman G, Shehadeh N, Pillar G. Unsuccessful suicide attempt of a 15 year old adolescent with the ingestion of 5000 mg of modafinil. *J Clin Seep Med.* 2009;5:372–3.
91. Madras BK, Xie Z, Lin Z, Jassen A, Panas H, Lynch L, et al. Modafinil occupies dopamine and norepinephrine transporters in vivo and modulates the transporters and trace amine activity in vitro. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006;319:561–9.
92. Spiller HA, Borys D, Griffith JRK, Klein-Schwartz W, Aleguas A, Sollee D, Anderson DA, Sawyer TS. Toxicity from modafinil ingestion. *Clin Toxicol.* 2009;47:153–6.
93. Carstairs SD, Urquhart A, Hoffman J, Clark RF, Cantrell FL. A retrospective review of supratherapeutic modafinil exposures. *J Med Toxicol.* 2010;6:307–10.
94. Product information: Strattera[®] capsules, atomoxetine HCl. Indianapolis: Eli Lilly and Company; 2011.
95. Farid NA, Bergstrom RF, Ziege EA, et al. Single-dose and steady-state pharmacokinetics of atomoxetine in normal subjects. *J Clin Pharmacol.* 1985;25:296–301.
96. Ring BJ, Gillespie JS, Eckstein JA, et al. Identification of the human cytochromes p450 responsible for atomoxetine metabolism. *Drug Metab Dispos.* 2002;30:319–23.
97. Sauer JM, Ring BJ, Witcher JW. Clinical pharmacokinetics of atomoxetine. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(6):571–90.
98. Michelson D, Faries D, Wernicke J, et al. Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatr.* 2001;108:U33–41.
99. Spiller HA, Lintner C, Winter M. Atomoxetine ingestions in children: a report from poison centers. *Ann Pharmacother.* 2005;39: 1045–8.
100. LoVecchio F, Kashani J. Isolated atomoxetine (Strattera) ingestions commonly result in toxicity. *J Emerg Med.* 2006;31: 267–8.
101. Kashani J, Ruha AM. Isolated atomoxetine overdose resulting in seizure. *J Emerg Med.* 2007;32:175–8.
102. Cantrell FL, Nestor M. Benign clinical course following atomoxetine overdose. *Clin Toxicol.* 2005;43:57.
103. Bond GR, Giarro AC, Gilbert DL. Dyskinesias associated with atomoxetine in combination with other psychoactive drugs. *Clin Toxicol.* 2007;45:182–5.
104. Garside D, Roper-miller JD, Riemer EC. Postmortem tissue distribution of atomoxetine following fatal and nonfatal doses: three case reports. *J Foren Sci.* 2006;51: 170–82.
105. Davies DS, Wing LMH, Reid JL. Pharmacokinetics and concentration-effect relationships of intravenous and oral clonidine. *Clin Pharmacol Ther.* 1977;21:593–601.
106. Frisk-Holmberg M, Paalzow L, Edlund PO. Clonidine kinetics in man: evidence for dose dependency and changed pharmacokinetics during chronic therapy. *Br J Clin Pharmacol.* 1981; 12(5):653–8.
107. DeRoos FJ. Chapter 62. Other antihypertensives. In: Hoffman RS, Nelson LS, Goldfrank LR, Howland MA, Lewin NA, Flomenbaum NE, eds. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2011. <http://www.accessemergencymedicine.com/content.aspx?aID=6517441>. Accessed January 23, 2013.
108. Reid JL. The clinical pharmacology of clonidine and related central antihypertensive agents. *Br J Clin Pharmacol.* 1981;12:295–302.
109. Arndts D, MacMahon SW, Austin A, et al. New aspects of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of clonidine in man. *Eur J Clin Pharmacol.* 1983;24:21–30.
110. Product information. Catapres[®], clonidine HCl. Ridgefield: Boehringer-Ingelheim; 2001.
111. Lowenthal DT. Pharmacokinetics of clonidine. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1980;2:529–37.
112. Pettinger WA. Clonidine, a new antihypertensive drug. *N Engl J Med.* 1975;293:1179–80.
113. O' Prichard DC, Snyder SH. Distinct alpha-noradrenergic receptors differentiated by binding and physiologic relationships. *Life Sci.* 1979;24:79.
114. Kobinger W, Pichler L. Centrally induced reduction in sympathetic tone: a postsynaptic alpha-adrenoceptor-stimulating action of imidazolines. *Eur J Pharmacol.* 1976;40:311–20.
115. Farsang C, Ramirez-Gonzalez MD, Mucci L, Kunos G. Possible role of an endogenous opiate in the cardiovascular effects of

- central alpha adrenoceptor stimulation in spontaneously hyper-tensive rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 1980;214:203–2088.
116. Lilja M, Hakala M, Jounela J. Hypertension after clonidine overdose. *Ann Clin Res*. 1984;16:10–2.
 117. Frye CB, Vance MA. Hypertensive crisis and myocardial infarction following massive clonidine overdose. *Ann Pharmacother*. 2000;34:611–4.
 118. Kappagoda C, Schell DN, Hanson RM, Hutchin P. Clonidine overdose in childhood: implications of increased prescribing. *J Pediatr Child Health*. 1998;34:508–12.
 119. Spiller HA, Klein-Schwartz W, Colvin JM, Villalobos D, Johnson PB, Anderson DL. Toxic clonidine ingestion in children. *J Pediatr*. 2005;146:263–6.
 120. Wiley JF, Wiley CC, Torrey SB, Henretig FM. Clonidine poisoning in young children. *J Pediatr*. 1990;116:654–8.
 121. Anderson RJ, Hart GR, Crumpler CP, Lerman MJ. Clonidine overdose: report of six cases and review of the literature. *Ann Emerg Med*. 1981;10:107–12.
 122. Klein-Schwartz W. Trends and toxic effects from pediatric clonidine exposures. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156: 392–6.
 123. Artman M, Boerth RC. Clonidine poisoning: a complex problem. *Am J Dis Child*. 1983;137(2):171–4.
 124. Anderson RJ, Hart GR, Crumpler CP, Lerman MH. Clonidine overdose: report of 6 cases and review of the literature. *Ann Emerg Med*. 1981;10(2):107–12.
 125. Perrone J, Hoffman RS, Jones B, Hollander JE. Guanabenz induced hypothermia in a poisoned elderly female. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1994;32:445–9.
 126. Knapp JF, Fowler MA, Wheeler CA, Wasserman GS. Case 01–1995: a two-year-old female with alteration of consciousness. *Pediatr Emerg Care*. 1995;11:62–5.
 127. Scaramuzza A, Torresani P, Arisi D, Rossoni R. Seizures following clonidine test for growth hormone reserve: an unusual presentation of benign partial epilepsy. *J Pediatr Endocrinol Metabol*. 2000;13:451–2.
 128. Huang C, Banerjee K, Sochett E, Perlman K, Wherett D, Daneman D. Hypoglycemia associated with clonidine testing for growth hormone deficiency. *J Pediatr*. 2001;139:323–4.
 129. Mathew PM, Addy DP, Wright N. Clonidine overdose in children. *Clin Toxicol*. 1981;18:169–73.
 130. Romano MJ, Dinh A. A 1000-fold overdose of clonidine caused by a compounding error in a 5-year-old child with attention deficit/hyperactive disorder. *Pediatrics*. 2001;108:471–3.
 131. Ciaccheri M, Dolara A, Manetti A, Botti P, Zom M, Peruzzi S. A-V block by an overdose of clonidine. *Acta Cardiologica*. 1983;3: 23–235.
 132. Fisher DH, Moss MM, Walker W. Critical care for clonidine poisoning in children. *Crit Care Med*. 1990;18:1124–8.
 133. Domino LE, Domino SE, Stockstill MS. Relationship between plasma concentrations of clonidine and mean arterial pressure during an accidental clonidine overdose. *Br J Clin Pharmacol*. 1986;21:71–4.
 134. Caravati EM, Bennet DL. Clonidine transdermal patch poisoning. *Ann Emerg Med*. 1988;17:175–6.
 135. Maggi JC, Iskra MK, Nussbaum E. Severe clonidine overdose in children requiring critical care. *Clin Paediatr*. 1986;25:453–5.
 136. Conner CS, Watanabe AS. Clonidine overdose: a review. *Amer J Hosp Pharm*. 1979;36:906–11.
 137. Marruecos L, Roglan A, Frati ME, Artigas A. Clonidine overdose. *Crit Care Med*. 1983;11:959–60.
 138. Bamshad MJ, Wasserman GS. Pediatric clonidine intoxications. *Vet Hum Toxicol*. 1990;32:220–3.
 139. Kulig K, Duffy J, Rumack BH, et al. Naloxone for treatment of clonidine overdose. *JAMA*. 1982;247:1697.
 140. Tenenbein M. Naloxone in clonidine toxicity. *Am J Dis Child*. 1984;138:1084.
 141. Banner W Jr, Lund ME, Clawson L. Failure of naloxone to reverse clonidine toxic effect. *Am J Dis Child*. 1983; 137(12):1170–1.
 142. Carchman SH, Crowe JT Jr, Wright GJ. The bioavailability and pharmacokinetics of guanfacine after oral and intravenous administration to healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 1987;27: 762–7.
 143. Markowitz JS, Patrick KS. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40:753–72.
 144. Boellner SW, Pennick M, Fiske K, Lyne A, Shojaei A. Pharmacokinetics of a guanfacine extended-release formulation in children and adolescents with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Pharmacother*. 2007;27:1253–62.
 145. Swearingen D, Pennick M, Shojaei A, Lyne A, Fiske K. A phase I, randomized, open-label, crossover study of the single-dose pharmacokinetic properties of guanfacine extended-release 1-, 2-, and 4-mg tablets in healthy adults. *Clin Ther*. 2007;29: 617–25.
 146. Intuniv[®](guanfacine) extended-release tablets, prescribing information. Wayne, PA: Shire; June, 2011. Available at: http://pi.shirecontent.com/PI/PDFs/Intuniv_USA_ENG.pdf. Accessed January 18, 2013.
 147. Kirch W, Kohler H, Braun W. Elimination of guanfacine in patients with normal and impaired renal function. *Br J Clin Pharmacol*. 1980;10:33S–5S.
 148. Kiechel JR. Pharmacokinetics and metabolism of guanfacine in man: a review. *Br J Pharmacol*. 1980;10:25S–35S.
 149. Barber ND, Reid JL. Comparison of the actions of centrally and peripherally administered clonidine and guanfacine in the rabbit: investigation of the differences. *Brit J Pharmacol*. 1982;77: 641–7.
 150. Frisk-Holmberg M, Wibelt L. Concentration-dependent blood pressure effects of guanfacine. *Clin Pharmacol Ther*. 1986;39: 169–72.
 151. Minns AB, Clark RC, Schneir A. Guanfacine overdose resulting in initial hypertension and subsequent delayed persistent orthostatic hypotension. *Clin Toxicol*. 2010;48:146–8.
 152. Scalzo AJ, Tochtrop RM, Weber JA. Hypertensive emergency from guanfacine overdose. *Clin Toxicol*. 2010;48:607.
 153. Van Dyke MW, Bonance AL, Ellenhorn MJ. Guanfacine overdose in a pediatric patient. *Vet Human Toxicol*. 1990;32:46–7.
 154. Keitel JR. Pharmacokinetics and metabolism of guanfacine in man: a review. *Br J Pharmacol*. 1980;10:25S–32S.
 155. Hashikawa AN, Kostic MA, Gummin DD. Pediatric hypertensive encephalopathy after abrupt withdrawal of guanfacine. *Clin Toxicol*. 2008;46:616.
 156. Wilson MF, Haring O, Lewin A, Bedsole G, Stepansky W, et al. Comparison of guanfacine versus clonidine for efficacy, safety and occurrence of withdrawal syndrome in step-2 treatment of mild to moderate essential hypertension. *Am J Cardiol*. 1986;57(9):43E–9E.
 157. Koike Y, Togashi H, Shimamura K, et al. Effects of abrupt cessation of treatment with clonidine and guanfacine on blood pressure and heart rate in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens*. 1981;3:103–20.
 158. Kisicki JC, Fiske K, Lyne A. Phase I, double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-escalation study of the effects on blood pressure of abrupt cessation versus taper down of guanfacine extended-release tablets in adults aged 19 to 24 years. *Clin Ther*. 2007;29(9): 1967–79.
 159. Vitiello B. Understanding the risk of using medications for ADHD with respect to physical growth and cardiovascular

function. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2008;17(2): 459-xi.

160. Arnsten AF, Scahill L, Findling RL. Alpha-2 adrenergic receptor agonists for the treatment of attentiondeficit/hyper-activity disorder: emerging concepts from new data. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2007;17:393–406.
161. Scahill L, Chappell PB, Kim YS, Schultz RT, Katsoyich L, Shepherd E, Arnsten AFT, Cohen DJ, Leckman JF. Guanfacine in the treatment of children with tic disorders and ADHD: a placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2001;158:1067–74.
162. Granier P, Arsac P, Debru JL. Intoxication par la guanfacine. *Nouv Presse Med*. 1982;11:1636–7.
163. Spiller HA, Griffith JR. Prolonged cardiovascular effects after unintentional ingestion of tetrahydrozoline. *Clin Toxicol*. 2008;46: 171–2.